

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 634 374

⑫ N° d'enregistrement national :

88 09747

⑮ Int Cl⁸ : A 61 K 7/40.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 19 juillet 1988.

⑬ Priorité :

⑪ Demandeur(s) : LABORATOIRES SEROBIOLOGIQUES.
société anonyme. — FR.

⑫ Inventeur(s) : Georges Pauly ; Gilles Pauly ; Marc Pauly.

⑬ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 4 du 26 janvier 1990.

⑭ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑮ Titulaire(s) :

⑯ Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑮ Agents photoprotecteurs, cytophotoprotecteurs cutanés ayant une activité photoprotectrice des cellules constitu-
tives, fonctionnelles de la peau, en particulier des cellules de Langerhans, à base de composés nucléiques :
nucléoprotides, ribonucléotides et désoxyribonucléotides, ribonucléosides et désoxyribonucléosides, compositions
cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques contenant un tel agent ainsi que des nouveaux composés en s i.

⑯ L'invention concerne un agent photo-protecteur et cyto-
photo-protecteur cutané.

Cet agent est caractérisé en ce qu'il comprend au moins un
composé choisi parmi le groupe des composés et dérivés
nucléiques comprenant : A — Des nucléoprotides, en particu-
lier les acides ribonucléiques, ainsi que leurs dérivés, leurs sels,
avec des bases minérales ou organiques et de préférence des
sels complexes de protéides basiques; des aminoacides basi-
ques ou des peptides basiques; ou des acides désoxyribonu-
cléiques ou leurs dérivés, en particulier les sels avec des bases
minérales ou organiques, ou mieux les sels complexes des
acides désoxyribonucléiques avec des protéides basiques, des
aminoacides basiques ou des peptides basiques; B — Les
ribonucléotides et les désoxyribonucléotides ainsi que leurs
dérivés type sels, avec des bases minérales ou organiques
incluant des sels complexes avec des protéides basiques, des
aminoacides basiques ou des peptides basiques; et C — Des
ribonucléosides et désoxyribonucléosides.

On peut ainsi préparer des compositions cosmétiques et/ou
dermo-pharmaceutiques d'usage topique ayant une activité
photo-protectrice des téguments, mais plus particulièrement
des cellules vivantes du derme et de l'épiderme en aboutissant
ainsi à une cyto-photo-protection cutanée, en particulier des
cellules immuno-compétentes de l'épiderme : cellules de Lan-
gerhans, sensibles non seulement au rayonnement solaire, mais
par contact avec certains composés fréquemment utilisés en
tant que filtres solaires.

BEST AVAILABLE COPY

FR 2 634 374 - A1

05 Agents photo-protecteurs et cyto-photo-protecteurs cutanés, notamment ayant une activité photo-protectrice des cellules constitutives et fonctionnelles de la peau, en particulier des cellules de Langerhans, à base de composés nucléiques : nucléoprotides, ribonucléotides et désoxyribonucléotides, ribonucléosides et désoxyribonucléosides, compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques contenant un tel agent ainsi que des nouveaux composés en soi.

10 L'invention concerne essentiellement un agent photo-protecteur cutané, notamment ayant une activité photo-protectrice des cellules constitutives et fonctionnelles de la peau, en particulier des cellules de Langerhans, à base de nucléoprotides, de ribonucléotides et de désoxyribonucléotides, de ribonucléosides et désoxyribonucléosides, et d'autres composés nucléiques ainsi qu'une
15 composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique contenant de tels agents photo-protecteurs ainsi que de nouveaux composés constitués par exemple, par des associations avec des photo-protecteurs de préférence biologiques, particulièrement ceux existant dans l'épiderme ayant une action photo-protectrice directe comme la
20 kératine, les urocanates, certains acides aminés, soit une action indirecte comme des compositions tyrosiniques, tryptophane stimulateurs de bio-synthèse de mélanine, laquelle est reconnue comme l'un des meilleurs agents photo-protecteurs naturels contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou UV.

25 On connaît déjà dans l'art antérieur de nombreux agents photo-protecteurs de la peau. Par exemple, le document FR-A-2 267 758 décrit des dérivés de l'acide 4-pyridoxinique, des métabolites de la pyridoxine (vitamine B₆) ou des dérivés de ces métabolites, comme agents photo-protecteurs par absorption des rayonnements ultraviolets. De même, le document FR-A-2 026 267
30 décrit l'emploi d'association avec de l'uracile, de la cytosine, de la guanine et/ou du 5-chloro-uracile comme agents photo-protecteurs de la peau, des tests de contrôle de photo-protection étant donnés par détermination du "facteur moyen de protection" d'après SCHULZE (Parfumerie und Kosmetik 37, 310/365 (1956)). Dans ce dernier
35 document, on décrit également des combinaisons de ces substances, qui sont des bases puriques, pyrimidiques avec des agents photo-

protecteurs usuels tels que des cinnamates, en particulier le p-méthoxycinnamate d'éthylhexyle.

Cependant, ces bases puriques ou pyrimidiques sont peu ou pas solubles dans l'eau.

05 On connaît également par le document antérieur de la demanderesse EP-B-10 483 des agents accélérateurs de bronzage aboutissant ainsi à une photo-protection de la peau, à base de tyrosinate d'arginine et prévoyant des combinaisons avec l'acide urocanique ou des urocanates d'arginine. Les agents accélérateurs
10 de bronzage ont un effet photo-protecteur par formation de mélanine. On décrit également dans FR-A-2 579 461 des amides de l'acide urocanique comme filtre solaire.

Tous les agents photo-protecteurs connus ont pour but de protéger la peau contre les dangers de l'exposition solaire abusive
15 ou chronique dont il est bien connu que les effets nocifs sont liés principalement aux rayonnements ultraviolets, type UVB et UVA. On sait que ces effets nocifs cutanés incluent des manifestations aiguës allant de l'érythème solaire simple aux nécroses cutanées en passant par les brûlures de différents degrés ; des effets tardifs
20 résultant d'expositions prolongées et répétées aboutissant à un vieillissement cutané précoce ; enfin des effets carcinogènes cutanés à long terme, consécutifs à des expositions UVR chroniques.

La photo-protection est donc apparue depuis longtemps comme une nécessité pour se prémunir des effets nocifs du rayonnement solaire, d'autant plus que les expositions solaires
25 auxquelles se soumettent les individus sont sans cesse croissantes, en raison du développement des loisirs, des voyages et des allègements vestimentaires.

Ainsi, ont été mis sur le marché de nombreux produits cosmétiques dits solaires devant apporter une garantie contre les
30 méfaits du soleil, appliqués topiquement et contenant diverses variétés d'agents photo-protecteurs ou antisolaires dont des exemples représentatifs sont donnés par les documents ci-dessus mentionnés.

35 Pour les consommateurs, l'efficacité photo-protectrice de ces produits "solaires" est spécifiée sur les produits par l'indi-

cation d'indice de photo-protection ou S.P.F. (Sun Protecting Factor) déterminés par des photobiologistes sur des séries de sujets volontaires de phototypes courants, selon des méthodes officialisées.

05 Ces méthodes reposent en particulier sur la détermination visuelle de la MED (Minimum Erythemat Dosis) correspondant à la plus petite dose d'irradiation UVR capable de produire, à l'aide d'un simulateur solaire, un érythème visible, à bords nets, 24 h après l'irradiation.

10 Mais il est apparu par des contrôles histologiques que, bien avant le début de l'apparition d'érythèmes limitaires, des dégâts cellulaires se produisaient déjà à des doses UVR bien inférieures à la MED.

15 Il a pu être constaté l'apparition dans l'épiderme de cellules "coup de soleil" (Sunburn Cells) tout à fait caractéristiques correspondant à des kératinocytes épidermiques lésés par les UVR à des doses inférieures à la MED, donc sans qu'il ait été constaté l'apparition d'érythèmes. Ainsi, si des dégâts cellulaires dans la peau peuvent apparaître à des doses UVR inférieures à
20 celles produisant un érythème visible, il y a un intérêt manifeste à ne pas se contenter d'assurer une photo-protection permettant d'éviter l'érythème solaire, mais d'assurer en outre une véritable photo-protection des cellules vivantes de l'épiderme et du derme, ce que n'apportent pas ou mal des filtres solaires alignés sur une
25 simple MED.

Parmi ces cellules vivantes pouvant subir des dommages par UVR, on peut citer principalement :

* Pour l'épiderme :

- 30 - les kératinocytes épidermiques responsables de la formation et du renouvellement des assises vivantes et cornées de l'épiderme, essentielles pour la protection de la peau, de ses qualités esthétiques et physiologiques ; et
- les cellules de Langerhans épidermiques, élément fondamental du système de défense immunitaire cutané dont il constitue la
35 première ligne de défense.

* Pour le derme :

- les fibroblastes-fibrocytes, responsables de la biosynthèse des éléments constitutifs du derme, dont le collagène, l'élastine, les mucopolysaccharides de la substance fondamentale.

05 Par ailleurs, les présents inventeurs ont tenu à vérifier si les préparations solaires et éventuellement les filtres solaires classiques qui contiennent généralement des cinnamates et esters de PABA ne seraient pas susceptibles d'avoir un effet cytotoxique sur les cellules vivantes de l'épiderme et/ou du derme dont elles
10 doivent assurer la photo-protection.

Or, les présents inventeurs ont pu découvrir de manière totalement inattendue que les agents photo-protecteurs testés, mis en contact avec des cellules épidermiques et dermiques humaines vivantes, en conditions in vivo et in vitro étaient non seulement
15 mal tolérés, mais présentaient une cytotoxicité non négligeable particulièrement en contrôle in vitro. En ce qui concerne les cellules de Langerhans, les substances couramment utilisées se comportent comme des haptènes et de ce fait bloquent ou altèrent la fonction essentielle de réponse immunologique des cellules de
20 Langerhans.

Or, la cyto-photo-protection devient aberrante si l'agent photo-protecteur est lui-même cytotoxique.

Le constat d'une cytotoxicité de filtres solaires connus testés au contact des cellules vivantes laisse supposer que le
25 risque existe non seulement en culture de cellules, mais in vivo au cas où ces filtres pourraient traverser la peau par simple usage topique.

Or, les travaux récents, effectués sur divers esters cinnamiques qui sont des agents photo-protecteurs courants, démontrent que, lorsqu'ils sont introduits dans des excipients
30 cosmétiques solaires, ces filtres pénétraient relativement rapidement dans la peau (entre 10 et 30 min), mais en plus étaient présents dans le sang circulant (voir la thèse de pharmacie de Monsieur CLAUD Denis présentée à l'Université de Strasbourg FRANCE
35 (1982), ayant pour titre "Etude de la stabilité photochimique et de

la pénétration cutanée d'esters de l'acide para-méthoxycinnamique").

De même, d'autres publications font état de sensibilisations et de réactions allergiques (entre autre le livre de J. Foussereau ayant pour titre "Les eczémas allergiques-les antiso-
05 laires" paru aux éditions Masson en 1987, en particulier pages 312-319, et l'article de Maybach paru dans Contact Dermatitis 1978, pages 1665-1666 ayant pour titre "Allergic Contact Photo-dermatitis to PABA"; l'article de JEANMOUGIN paru dans
10 Photo-dermatoses, page 180 concernant les allergies et photo-allergies de Contact ; l'article de DAVIES paru dans Contact dermatitis 1982, 8, pages 190-192 ayant pour titre "Acute Photo-sensitivity from sunscreen 2, EE PMC"; l'article de Horio paru dans Dermatologica 1978, 156, pages 124-128 ayant pour titre
15 "Photo Contact Dermatitis from PABA" l'article de THOMSON et MAIBACH paru dans Arch. Dermatology, 1977, 113, pages 1252-1253, également, l'acide urocanique aurait un effet d'altération de la réponse immunologique des cellules dendritiques dont font partie les cellules de Langerhans (Photodermatology 1988 : 5 : 9-14).

La présente invention a donc pour but de résoudre le
20 nouveau problème technique consistant en la fourniture de nouveaux agents photo-protecteurs de force moyenne pouvant être utilisés pendant de longues périodes, présentant une innocuité cellulaire, c'est-à-dire étant cyto-compatibles, en étant surtout bien tolérés
25 en usage topique courant, et prolongé comme pour les produits dénommés "anti-âge" d'utilisation journalière.

La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture de nouveaux
30 agents photo-protecteurs ayant une activité de photo-protection cellulaire dite cyto-photoprotection, notamment pour les cellules essentielles de l'épiderme et du derme, en particulier les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules de Langerhans.

La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture de nouveaux
35 agents photo-protecteurs ne se comportant pas ou essentiellement pas comme des haptènes, en conservant ainsi la fonction essentielle

de réponse immunologique des cellules de Langerhans.

La présente invention a également pour but de résoudre ces nouveaux problèmes techniques énoncés ci-dessus en fournissant de tels nouveaux agents cyto-photo-protecteurs de la peau, qui soient en outre compatibles et stables dans la plupart des préparations cosmétiques ou dermatologiques, tout en étant de préférence hydro-solubles permettant ainsi une meilleure pénétration dans les couches cornées épidermiques, ce qui permet de différencier les agents bio-cyto-photo-protecteurs des agents photo-protecteurs cutanés.

Ces nouveaux problèmes techniques sont résolus pour la première fois par la présente invention, d'une manière simultanée, utilisable à l'échelle industrielle.

Ainsi, la présente invention fournit, selon un premier aspect, un agent photo-protecteur de force moyenne antierythémateuse et cyto-photo-protecteur cutané, d'origine biologique ou biotechnologique notamment ayant une activité photo-protectrice des cellules constitutives et fonctionnelles de la peau, en particulier des cellules de Langerhans, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé choisi parmi le groupe des composés et dérivés nucléiques comprenant :

A - Des nucléoprotides, en particulier les acides ribonucléiques, ainsi que leurs dérivés, de préférence leurs sels, avec des bases minérales ou organiques, et de préférence des sels complexes de protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques ; ou des acides désoxyribonucléiques ou leurs dérivés, leurs sels avec des bases minérales ou organiques, ou mieux les sels complexes des acides désoxyribonucléiques avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques ;

B - Les ribonucléotides et les désoxyribonucléotides ainsi que leurs dérivés type sels, avec des bases minérales ou organiques incluant des sels complexes avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques ; et

C - Des ribonucléosides et désoxyribonucléosides.

Selon un mode de réalisation particulier, les nucléo-

protides précités sont choisis parmi le groupe consistant des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques sous forme de sels avec des bases minérales, avantageusement choisis parmi NaOH, KOH, NH_4OH , ou des bases organiques, en particulier les éthanolamines.

05 Selon un autre mode de réalisation particulier, les nucléoprotides précités sont choisis parmi le groupe constitué par des acides ribonucléiques, de préférence sous forme de leurs sels avec des protéides basiques, tels que :

10 - les histones ou microprotéines de poids moléculaire compris entre 11 000 et 24 000 environ, fortement basiques en raison de leur richesse en acides aminés basiques type Arginine et Lysine, qui constituent jusqu'à 25 % des résidus aminés de ces molécules. Des histones préférées sont celles du type H1, H2A, H3, H4 qui sont par exemple rapportées page 818 du livre de A. Lehninger. De
15 telles histones se rencontrent en particulier dans le sperme de certains poissons, les leucocytes, le thymus et plus généralement dans tous les noyaux cellulaires, les histones sont les constituants à part égale avec l'ADN des fibres de CHROMATINE, donc particulièrement cytophiles ;

20 - les globines dont les poids moléculaires sont compris entre environ 15 000 et environ 70 000, et qui sont riches en aminoacides basiques constitutifs du type Histidine (5 à 9 %) et lysine.

25 Selon un autre mode de réalisation particulier, les nucléoprotides précités sont choisis parmi le groupe constitué par des acides ribonucléiques ou désoxyribonucléiques sous forme de leurs sels complexes avec des aminoacides basiques, de préférence choisis parmi la L-histidine, la L-arginine, la L-lysine, la L-ornithine, la L-hydroxylysine.

30 Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, les nucléoprotides précités sont choisis parmi les acides ribonucléiques et les acides désoxyribonucléiques, en particulier sous forme de leurs sels avec des peptides basiques, de préférence choisis parmi :

35 - Les protamines.

Les protamines comportent habituellement jusqu'à 90 %

d'acides aminés basiques et sont présentes dans les noyaux cellulaires du sperme de certains poissons.

Selon l'invention, on préfère les acides ribonucléiques ainsi que leurs sels précités par rapport aux acides désoxyribonucléiques et leurs sels.

En outre, il est à observer que les sels complexes de nucléoprotides précités présentent l'avantage considérable d'être hydrosolubles, de présenter une bonne diffusibilité dans l'épiderme et qu'ils peuvent être utilisés à des concentrations permettant d'obtenir de préférence des pH bio-compatibles ou compris entre 5,8 et 8, le milieu liquidien interstitiel étant à un pH habituellement voisin de 7,4.

Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont choisis parmi le groupe des mono-ribonucléotides et/ou des mono-désoxyribonucléotides courants, c'est-à-dire les constituants normaux des acides nucléiques correspondants qui présentent un fort pouvoir UV absorbant dans les longueurs d'onde de 250 à 280 nm.

Les ribonucléotides et désoxyribonucléotides préférés sont les suivants :

	RIBONUCLEOTIDES			DESOXYRIBONUCLEOTIDES		
	AMP	ADP	ATP	d AMP	d ADP	d ATP
25	GMP	GDP	GTP	d GMP	d GDP	d GTP
	CMP	CDP	CTP	d CMP	d CDP	d CTP
	UMP	UDP	UTP	d TMP	d TDP	d TTP
30	IMP	IDP	ITP	d IMP	d IDP	d ITP
	XMP	XDP	XTP	d XMP	d XDP	d XTP

De préférence, on utilise les ribonucléotides et des xyribonucléotides précités sous forme de leurs sels avec des bases,

ce qui permet d'obtenir des pH de l'ordre de 5,8 à 8 qui sont bio-compatibles.

05 Selon un mode de réalisation particulier, les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des bases minérales, de préférence choisies parmi NaOH, KOH, NH_4OH , ou avec des bases organiques, en particulier les éthanolamines. Un exemple de sel particulièrement préféré est le sel de sodium de L'ATP qui est un excellent photo-cyto-protecteur des cellules de Langerhans.

10 Selon un autre mode de réalisation particulier, les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des protéides basiques, tels que :

- les histones ou microprotéines de poids moléculaire compris entre 11 000 et 24 000 environ. En particulier, il s'agit des histones type H1, H2A, H3B, H3, H4 définies page 818 par A. Lehninger et qui se rencontrent dans le sperme de certains poissons, les leucocytes, le thymus et plus généralement tous les noyaux cellulaires et principalement fibres de chromatine (environ 50 %) ;
- 15 - les globines ou copules protéiques des hémoglobines et des myoglobines dont les poids moléculaires sont compris entre environ 15 000 et environ 70 000.

20 Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec les aminoacides basiques, en particulier un ou plusieurs aminoacides basiques choisis parmi le groupe consistant de la L-histidine, la L-arginine, la L-tyrosine, la L-ornithine, la L-hydroxylysine.

25 Selon un autre mode de réalisation particulier, les ribonucléotides et les désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des peptides basiques, de préférence :

- les protamines qui comportent avantageusement jusqu'à 90 % d'acides aminés basiques constitutifs. Les protamines sont présentes dans les noyaux cellulaires du sperme de certains poissons.

30 Selon un autre mode de réalisation particulier, les ribonucléosides et les désoxyribonucléosides précités sont choisis parmi le groupe consistant des monoribonucléosides et/ou des mono-

désoxyribonucléosides courants qui sont les constituants normaux des acides nucléiques correspondants qui présentent un fort pouvoir UV absorbant dans les longueurs d'onde de 250 à 280 nm, de préférence :

05

10

15

20

RIBONUCLEOSIDES	DESOXYRIBONUCLEOSIDES
. Adénosine	Désoxyadénosine
. Cytidine	Désoxycytidine
. Guanosine	Désoxyguanosine
. Inosine	Désoxyinosine
. Uridine	
. Xanthosine	Désoxyxanthosine
	Thymidine
	5-méthylcytosine- désoxyriboside
	5-hydroxyméthylcytosine- désoxy-riboside

25

L'avantage des ribo- et désoxyribonucléosides est qu'ils présentent la plupart du temps directement des pH compatibles avec la physiologie cellulaire cutanée, donc ne nécessitant pas a priori la formation de sels, complexes ou combinaisons biochimiques avec des protéides basiques, peptides basiques et aminoacides basiques.

30

Ces nucléosides peuvent, selon certains modes de réalisation particuliers, être associés ou combinés à un ou plusieurs des nucléoprotides ou ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités ainsi que leurs sels, en des proportions calculées pour l'obtention de pH biocompatibles compris entre 5,8 et 8.

35

On comprend que, selon l'invention, il est préféré d'utiliser des agents photo-protecteurs hydrosolubles présentant une bonne diffusibilité dans l'épiderme, à des concentrations permettant d'obtenir des pH biocompatibles ou compris entre 5,8 et 8.

Il est à noter que la nature des acides nucléiques (ADN et

ARN), ou polynucléotides utilisés pour la formation des dérivés selon l'invention peut être quelconque. En effet, il peut s'agir de polynucléotides de départ dont la structure secondaire ou tertiaire est conservée, mais aussi des acides nucléiques résultant de la dénaturation plus ou moins partielle des polynucléotides, car
05 cette dénaturation plus ou moins partielle n'est pas gênante. On peut ainsi utiliser des acides dont la structure primaire peut être conservée au maximum, ou le produit de la dénaturation-dégradation, plus ou moins ménagée de ces structures primaires, résultant en
10 fragments de structure primaire, allant des poly- aux oligo- et aux mono-nucléotides et/ou aux poly-, oligo- ou mono-nucléosides correspondants.

Cette dénaturation plus ou moins partielle n'est pas gênante pour la formation des dérivés selon l'invention utilisés
15 comme agents photo-protecteurs, car cette utilisation n'a pas pour but :

- ni de préserver le message génétique original de l'ADN utilisé pour la préparation des dérivés selon l'invention, et encore moins de transcrire ce patrimoine génétique dans le noyau des
20 cellules cutanées,
- ni de traduire le message génétique original de l'ARN utilisé pour ces dérivés, en protéines spécifiques dans les ribosomes (organites cytoplasmiques) des cellules cutanées.

Il résulte de ce qui précède que le but de l'utilisation topique des dérivés selon l'invention est d'exercer des effets
25 cyto-photo-protecteurs et/ou antiérythémateux en fixant les composés selon l'invention sur ou dans les couches cutanées superficielles. Le mode d'action consiste ainsi principalement à interposer ces dérivés entre le rayonnement et les cellules ou tissus
30 sous-jacents.

Ils jouent ainsi le rôle de chromophores ou de cibles passives les plus avancées qui absorberont ou piégeront l'énergie du rayonnement, compétitivement et préférentiellement, empêchant les radiations d'atteindre les cibles potentielles qu'il faut
35 réellement protéger des dommages des irradiations, constituées par les organites cellulaires actifs et macro-molécules constitutives

sensibles cutanés (acides nucléiques et protéines cutanées).

En outre, la présence des composés selon l'invention en quantité importante, comprenant des poly-, oligo- et mono-nucléotides, sels, complexes, combinaisons et dérivés de poly-,
05 d'oligo- et de mono-nucléosides, est parfaitement tolérée par les cellules puisqu'on en trouve naturellement un pourcentage élevé situé entre 5 et 15 % par rapport au poids desséché des cellules vivantes, et que l'on en trouve normalement dans les couches épidermiques cornées.

10 Les composés selon l'invention sont donc des substances biologiques homologues ou analogues aux substances naturellement présentes dans l'épiderme, ce qui constitue une certaine garantie d'innocuité.

15 Parmi les dérivés d'ARN et d'ADN ou des constituants d'ARN et d'ADN utilisés pour la formation des dérivés selon l'invention, il est préféré d'utiliser les dérivés de l'acide ribonucléique ou des constituants d'ARN par rapport aux dérivés de l'ADN en raison du fait que :

- 20 - les ARN et constituants dérivés sont naturellement présents dans les cellules eucaryotes à des concentrations habituellement de 2 à 8 fois plus fortes que les dérivés d'ADN et se rapprochent ainsi davantage du milieu physiologique cellulaire et tissulaire,
- les ARN et ribonucléodérivés apparaissent comme étant moins sensibles aux irradiations UVB,
- 25 - les ARN sont plus labiles à la dépolymérisation et hydrolyse partielle en nucléotides de leur molécule que les ADN, ce qui est favorable pour la cyto-photo-protection de la peau,
- les ARN sont aussi indispensables au fonctionnement normal des cellules cutanées que le sont les ADN et les protéines de ces
- 30 mêmes cellules.

Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, les agents photo-protecteurs et photo-cyto-protecteurs de la peau selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils comprennent en outre des dérivés d'acide urocanique ou urocanoprotides, car ces
35 dérivés présentent un effet de synergie avec les composés précédents nucléoprotides, nucléotides et nucléosides.

Ces dérivés d'acide urocanique ou urocanoprotides sont des sels simples ou complexes de l'acide urocanique ou des dérivés d'acide urocanique avec certains protéides, peptides, acides aminés.

05 Ces dérivés d'acide urocanique ou urocanoprotides sous forme de sels complexes sont obtenus de préférence par une combinaison de l'acide urocanique avec :

- a) des protéides basiques, avantageusement des histones ou des globines, en particulier, telles que précédemment définies ;
 - 10 b) des nucléotides tels que AMP, ADP, ATP photo-absorbants ;
 - c) des peptides basiques, avantageusement les protamines précitées,
 - d) des aminoacides basiques, de préférence L-histidine, L-arginine, L-lysine, L-hydroxylysine, L-ornithine,
- pris seuls ou en combinaisons.

15 On comprendra que le but de ces combinaisons biochimiques est de réaliser des sels complexes biologiques hydrosolubles contrairement à l'acide urocanique qui l'est peu ou insuffisamment et plus cyto-compatible que les urocanates de Na, K.

20 Ces dérivés urocaniques développent un effet très fortement absorbant des UVR, notamment dans les bandes 265, 290 à 320 nm, ces composés étant d'autant plus UV absorbants qu'ils sont associés à des nucléotides, protéides, peptides, aminoacides eux-mêmes photo-absorbants couvrant une bande d'absorption s'étendant de 265 à 320 nm.

25 Ils sont très intéressants, du fait qu'ils sont solubles, nettement substantifs et que leurs solutions peuvent être ajustées à des pH physiologiques de 6,0 à 8,0, suivant les proportions de chacun des constituants.

30 Un autre effet particulièrement avantageux, inattendu des agents photo-protecteurs de l'invention réside dans le fait que la combinaison des dérivés de l'acide urocanique avec les agents photo-cyto-protecteurs de l'invention réalise un processus naturel de photo-défense cutanée. On peut observer que la proportion des sels et complexes urocaniques augmente de manière considérable,

35 jusqu'à 10 fois, dans l'épiderme et particulièrement dans la partie réservoir de la couche cornée après les irradiations solaires et

suite aux stimuli thermiques des glandes sudoripares par les rayonnements infrarouges solaires.

05 Selon l'invention, on donne la préférence dans les dérivés urocaniques aux complexes urocanoprotidiques, à savoir les urocanohistones, urocanoprotamines, urocano-aminoacides basiques et urocano-nucléotidiques beaucoup plus cytophiles que les dérivés ou sels minéraux alcalins ou alcalino-terreux.

10 Selon un autre mode de réalisation particulier de l'invention, les agents photo-protecteurs de la peau selon l'invention comprennent en outre des aminoacides et des peptides ou protéines.

Avantageusement, ces aminoacides et ces peptides et protéines sont choisis parmi :

- 15 1) un ou plusieurs des 20 aminoacides courants habituels des protéines, dont la liste suit :
- . Aminoacides engagés dans les complexes, combinaisons précitées L-histidine, L-arginine, L-lysine, L-citrulline, L-ornithine, L-hydroxylysine.
 - . Aminoacides aromatiques L-tyrosine, L-phénylalanine, L-tryptophane. Très avantageux, car disposant eux-mêmes d'un effet UVR absorbant important dans la bande 280 nm.
 - . Aminoacides dicarboxyliques : acide L-glutamique, acide L-aspartique.
 - . Acides aminés cycliques : L-proline* (L-hydroxyproline).
 - 25 . Acides aminés monocarboxyliques : glycine, alanine, L-valine*, L-leucine*, L-isoleucine.
 - . Acides aminés "alcool" : L-sérine*, L-thréonine*.
 - . Acides aminés "amidés" : L-glutamine*, L-asparagine.
 - . Acides aminés soufrés et oligo-peptides soufrés : L-cystéine*, L-méthionine*, cystine*,
 - 30 *Aminoacides épidermiques abondants dans la kératine dont on connaît le pouvoir photo-protecteur.

- 2) Un ou plusieurs des peptides et protéines habituels des cellules et/ou peptides résultant de l'hydrolyse acide, basique ou enzymatique, de polypeptides et/ou protéines scléroprotéines et protéines solubles.
- 35

Par exemple : GLUTATHION : tripeptide parfaitement hydro-soluble et habituellement présent dans tous les tissus vivants à concentration élevée (5mM) et qui joue un rôle important dans le transport intra-cellulaire des acides aminés et dans les réactions biologiques d'oxydo-réduction.

Les peptides hormonaux sont exclus de la présente invention. Par contre sont avantageusement complémentaires, les

. Scléroprotéines et leurs hydrolysats partiels.

Par exemple :

- 10 - fibroïne de la soie concentrations de 1 à 10 %
- collagène concentrations de 1 à 10 %
- élastine concentrations de 1 à 10 %
- kératines hydrophiles

. Protéines solubles et leurs hydrolysats partiels :

15 Par exemple :

- protamines concentrations de 0,10 à 10 %
- histones
- globines (hémoglobines et myoglobines)
- protéines plasmatiques (par exemple serum-albumine, sérum-globulines)
- 20 - protéines plasmatiques partiellement hydrolysées (voie enzymatique), soit de plasma sanguin riche en protéines (environ 8 %) et utilisable comme solvant biologique synergique de photo-protection et véhicule transporteur biologique, grâce à
- 25 la pression osmotique qu'il développe, particulièrement actif et à son pH d'origine 7,4 pour dissoudre et diffuser les nucléo-dérivés précités.

L'intérêt de ces peptides et protéines est qu'ils ont eux-mêmes un pouvoir photo-absorbant dans le spectre ultraviolet :

- 30 - dans la zone 250 à 300 nm (absorption résultant principalement de la présence des 3 aminoacides aromatiques : tyrosine-tryptophane-phénylalanine),
- dans la zone 210 à 250 nm (absorption due notamment aux aminoacides : cystéine, méthionine, histidine),
- 35 - dans la zone inférieure à 210 nm (absorption due aux liaisons peptidiques),

et qu'ils peuvent être utilisés en synergie avec tous les nucléo-protides précités et tous les urocanoprotides précités renforçant la photo-protection et le pouvoir cyto-photo-protecteur des précédents.

05 La présente invention couvre, selon un deuxième aspect, les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques à activité photo-protectrice de la peau, notamment à activité protectrice cellulaire, en particulier des cellules de Langerhans, caracté-
10 risées en ce qu'elles comprennent au moins un agent photo-protecteur tel que précédemment défini.

Dans ces compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques selon l'invention, la concentration totale en agents photo-protecteurs selon l'invention est habituellement similaire aux
15 concentrations en agents photo-protecteurs antérieurement connus utilisés pour la photo-protection de la peau. Cette concentration en principe(s) actif(s) selon l'invention sera avantageusement comprise entre 0,01 % et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique.

On pourra utiliser tout type d'excipient habituel de
20 telles compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques.

La présente invention concerne encore, selon un troisième aspect, de nouveaux composés, caractérisés en ce qu'il s'agit des composés choisis parmi le groupe consistant de :

A - Les sels simples ou complexes des acides ribonucléiques et
25 désoxyribonucléiques précédemment énoncés avec des bases minérales ou organiques, de préférence avec des protéides basiques tels qu'histone, globine, avec des aminoacides basiques, de préférence les aminoacides basiques L-histidine, L-arginine, L-lysine, L-ornithine, L-hydroxylysine, des peptides basiques, en
30 particulier protamine, ou des peptides tels que GLUTATHION.

B - Les sels simples ou complexes des ribonucléotides et désoxyri-
bonucléotides précédemment décrits, de préférence les sels
précités avec les bases minérales ou organiques, ou avec des
protéides basiques ou avec les aminoacides basiques précités,
35 ou encore les peptides basiques précités ; (à l'exclusion des ribonucléates et désoxyribonucléates de sodium).

Selon un mode de réalisation particulier, les ribonucléotides et les désoxyribonucléotides sont choisis parmi :

RIBONUCLEOTIDES

AMP ADP ATP

GMP GDP GTP

CMP CDP CTP

UMP UDP UTP

IMP IDP ITP

XMP XDP XTP

DESOXYRIBONUCLEOTIDES

d AMP d ADP d ATP

d GMP d GDP d GTP

d CMP d CDP d CTP

d TMP d TDP d TTP

d IMP d IDP d ITP

d XMP d XDP d XTP

Les autres modes de réalisation particuliers résultent de la description précédente.

Enfin, selon un quatrième aspect, la présente invention concerne encore un procédé de préparation d'un agent photo-protecteur de la peau, notamment ayant une activité protectrice cellulaire, en particulier des cellules de Langherhans, caractérisé en ce qu'on utilise à titre d'agent photo-protecteur, au moins un composé choisi parmi le groupe consistant des nucléoprotides précédemment définis, des ribonucléotides et désoxyribonucléotides précédemment définis ; et des ribonucléosides et désoxyribonucléosides précédemment définis. Les modes de réalisation particuliers de préparation de ces agents en photo-protecteurs de la peau résultent également de la description précédente.

Selon un mode de réalisation particulier du procédé de préparation selon l'invention, on prépare les sels des nucléoprotides précités, en particulier les acides ribonucléiques ou les acides désoxyribonucléiques, avec des bases minérales ou organiques, ou mieux les sels complexes avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques tels que précé-

BEST AVAILABLE COPY

denment définis, selon une réaction classique acide-base complète, ou partielle, dans le cas de sels complexes.

05 Selon un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention, on prépare les sels des ribonucléotides et des désoxy-ribonucléotides, avec des bases minérales ou organiques incluant des sels complexes avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques, tels que précédemment définis, également selon une réaction acide-base classique.

10 La présente invention concerne aussi un procédé de préparation de compositions cosmétiques et/ou dermo-pharmaceutiques, caractérisé en ce qu'on incorpore au moins un agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur de la peau tel que précédemment défini dans un excipient, véhicule ou support cosmétologiquement et/ou pharmaceutiquement compatible.

15 D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre, faite en référence à de multiples exemples de l'invention, donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient en aucune façon limiter la portée de l'invention. Dans la
20 présente description, notamment les exemples, tous les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire.

EXEMPLE 1

25 Préparation d'un ribonucléate de base minérale.

On prépare par exemple un ribonucléate de potassium de la manière suivante :

on utilise 5,7 ml de KOH 0,5 N pour dissoudre 1 g de ARN préalablement dispersé dans 2 g d'eau distillée.

30 On obtient ainsi une solution à pH : 6,85.

Cet ajout d'acide ribonucléique se fait sous agitation vigoureuse pendant quelques minutes.

On sépare le ribonucléate de potassium ainsi préparé de la manière suivante :

35

BEST AVAILABLE COPY

pour obtenir le ribonucléate de potassium sous forme de poudre blanc jaune pâle, il suffit de lyophiliser rapidement cette solution. On obtient les caractéristiques physicochimiques suivantes :

- spectre ultraviolet (eau distillée) = maximum 260 nm,
- 05 - pH (solution aqueuse) préparée comme ci-dessus = 6,85

On prépare de la même manière les ribonucléates de sodium ou d'ammonium à partir des bases minérales correspondantes NaOH, NH₄OH.

10

EXEMPLE 2

Désoxyribonucléate de base minérale

On prépare le désoxyribonucléate de potassium (réf. 180-4) en procédant de la même manière qu'à l'exemple 1, si ce n'est que l'on utilise l'acide désoxyribonucléique (qualité Codex) et de la potasse : KOH 0,5 N.

15

Les caractéristiques physicochimiques du désoxyribonucléate de potassium sont les suivantes :

pH de cette solution = 6,9

Spectre ultraviolet maxi = 262 nm.

20

De la même manière, on prépare les désoxyribonucléates de sodium, d'ammonium, à partir des bases minérales correspondantes. Le DNA sodique est couramment commercialisé.

25

La même procédure peut être utilisée pour préparer le sel avec la triéthanolamine, que ce soit avec l'acide ribonucléique de l'exemple 1 ou l'acide désoxyribonucléique du présent exemple 2 en utilisant la triéthanolamine à 98 %.

EXEMPLE 3

Désoxyribonucléate de protéide

30

On prépare le désoxyribonucléate d'histone en utilisant par exemple de l'ADN de thymus ou de sperme de saumon ou de sperme de hareng déprotéiné, cet acide (qualité CODEX) étant disponible dans le commerce.

35

On prépare une solution aqueuse d'histone (type IV très riche en Arginine).

BEST AVAILABLE COPY

A cette solution aqueuse, on ajoute sous agitation l'acide ADN par petites quantités, puis on continue à agiter jusqu'à dissolution complète et obtention d'un pH de 6,8.

05 La séparation du désoxyribonucléate d'histone obtenu se fait : par lyophilisation, soit par précipitation par l'éthanol à 96°. Centrifugation - lavage à l'éthanol anhydre - séchage sous vide.

Spectre ultraviolet longueur d'onde : 258 - 262 nm.

10

EXEMPLE 4

Ribonucléate de protéide

En procédant comme à l'exemple 3, on prépare le ribonucléate d'histone à partir d'acide ribonucléique ou ARN (CODEX).

Spectre ultraviolet (eau distillée) : 259 - 262 nm.

15

EXEMPLE 5

Désoxyribonucléate de peptide

On prépare le désoxyribonucléate de protamine (référence 2633-21) de la manière suivante :

- 20 - Dans un erlenmeyer, 0,33 g de protamine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée (dissolution rapide).
- 0,50 g d'ADN (CODEX) est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire : poursuivre l'agitation durant 24 à 48 h.
- 25 - Le liquide obtenu est filtré et déshydraté par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre beige.
- . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 261 nm.
- . pH (eau distillée) : 7,0.

30

EXEMPLE 6

Ribonucléate de peptide

On prépare le ribonucléate de protamine (réf. 2633-24) de la manière suivante :

- Dans un erlenmeyer, 0,60 g de protamine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 35

BEST AVAILABLE COPY

- 1 g d'ARN CODEX est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire : poursuivre l'agitation durant 24 à 48 h.
- Le liquide obtenu est filtré et déshydraté par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre beige.
- 05 . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 259 nm
- . pH (eau distillée) : 7,3

EXEMPLE 7

10 Désoxyribonucléate d'acide aminé basique

On prépare les désoxyribonucléates d'arginine, d'histidine et de lysine de la manière suivante :

- 7 - A . Désoxyribonucléate d'arginine (Réf. 2633-14 A)
- Dans un erlenmeyer, 1,02 g de L-arginine sont dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 15 - 1,98 g d'ADN CODEX est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
- Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète (1 h environ).
- 20 - Le liquide obtenu est filtré et déshydraté par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre beige.
- (rendement : environ 95 %)
- . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 261 nm
- . pH (eau distillée) : 7,1
- 25 7 - B . Désoxyribonucléate d'histidine (Réf. 2633-14 B)
- Dans un erlenmeyer, 2,143 g de L-histidine sont dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 0,857 g d'ADN CODEX est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
- 30 - Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète (1 h environ).
- Le liquide obtenu est filtré et déshydraté par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre beige.
- (Rendement : environ 95 %).
- 35 . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 260 nm
- . pH (eau distillée) : 7,0

7 - C . Désoxyribonucléate de lysine (Réf. 2633-19)

- Dans un erlenmeyer, 0,786 g de L-lysine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 2,214 g d'ADN CODEX sont ajoutés progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
- Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète (1 h environ).
- Le liquide obtenu est filtré et déshydraté, par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre beige.
- (Rendement : environ 95 %).
- . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 261 nm
- . pH (eau distillée) : 6,3

EXEMPLE 815 Ribonucléate d'acide basique

On prépare les ribonucléates d'arginine, d'histidine et de lysine respectivement de la manière suivante :

8 - A . Ribonucléate d'arginine (Réf. 2633-13 A)

- Dans un erlenmeyer, 0,665 g de L-arginine sont dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 1,335 g d'ARN CODEX est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
- Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète (1 h environ).
- Le liquide obtenu est filtré et déshydraté par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre blanche.
- (Rendement : environ 95 %).
- . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 258 nm
- . pH (eau distillée) : 6,3.

30 8 - B . Ribonucléate d'histidine (Réf. 2633-13 B)

- Dans un erlenmeyer, 0,947 g de L-histidine sont dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 1,053 g d'ARN CODEX est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
- Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète (12 h environ).

- Le liquide obtenu est filtré et déshydraté par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre blanche.
(Rendement : environ 95 %).
- . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 258 nm
- 05 . pH (eau distillée) : 6,4
- 8 - C . Ribonucléate de lysine (Réf. 2633-20)
- Dans un erlenmeyer, 0,619 g de L-lysine sont dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
- 1,481 g d'ARN CODEX est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
- 10 - Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète (1 h environ).
- Le liquide obtenu est filtré et déshydraté, par exemple par lyophilisation : obtention d'une poudre blanche.
- 15 (Rendement : environ 95 %).
- . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 258 nm
- . pH (eau distillée) : 6,2

EXEMPLE 9

Ribonucléotidate de base minérale

- En procédant de manière générale comme décrit à l'exemple 1, on prépare les ribonucléotidates de base minérale suivants :
- 9 - A . Cytidine monophosphate de sodium (Réf. 183-37)
 - 9 - B . Uridine monophosphate de sodium (Réf. 180-38)
 - 25 9 - C . Inosine monophosphate de sodium (Réf. 180-50)
 - 9 - D . Adénosine diphosphate de sodium (Réf. 180-47)
 - 9 - E . Adénosine triphosphate de sodium (Réf. 180-34)
 - 9 - F . Guanosine monophosphate de sodium (Réf. 180-52)
 - 9 - G . Adénosine monophosphate de sodium (Réf. 180-46).

30

EXEMPLE 10

Désoxyribonucléotidate de base minérale

- En procédant comme à l'exemple 2, on prépare les désoxyribonucléotidates de base minérale suivants :
- 35 10 - A . Désoxycytidine monophosphate de sodium, etc.

EXEMPLE 11Ribonucléotide de protéide

On prépare les ribonucléotides de protéide suivants, selon la procédure suivante :

05 11 - A . Cytidine monophosphate d'histone.

La préparation a lieu comme suit, la cytidine monophosphate étant très soluble dans l'eau, ainsi que l'histone, il suffit de préparer des solutions respectives de 1 % et de les mélanger jusqu'à obtention d'un pH compris entre 6 et 7, puis de lyophiliser la préparation obtenue.

10 Absorption UV moyenne = 270 nm.

EXEMPLE 12Désoxyribonucléotide de protéide

15 On prépare les désoxyribonucléotides de protéide selon la procédure décrite à l'exemple 11, en partant du désoxyribonucléate correspondant.

On prépare ainsi :

20 12 - A . Le désoxycytidine monophosphate d'histone.

EXEMPLE 13Ribonucléotide de peptide

On prépare les ribonucléotides de peptide suivants :

25 13 - A . La cytidine monophosphate de protamine selon le même procédé que l'exemple 12.

EXEMPLE 14Désoxyribonucléotide de peptide

30 On prépare les désoxyribonucléotides de peptide suivants :

14 - A . Désoxycytidine monophosphate de protamine préparé comme les exemples 11 à 13, compte tenu de la solubilité de la cytidine monophosphate acide et de la solubilité de la protamine alcaline. Amener le pH entre 6 à 7.

35

EXEMPLE 15Ribonucléotide d'acide aminé

On prépare les ribonucléotides d'acides aminés basiques suivants :

- 05 15 - A . Cytidine monophosphate d'arginine (Réf. 2633-15 A).
- Dans un erlenmeyer, 0,857 g de L-arginine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
 - 1,143 g de cytidine monophosphate est ajouté progressivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
 - 10 - Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète.
 - Le soluté obtenu est filtré et déshydraté, par exemple par lyophilisation.
 - Obtention d'une poudre beige (Rendement : environ 95 %).
 - 15 . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 272 nm
 - . pH (eau distillée) : 6,2.
- 15 - B . Cytidine monophosphate d'histidine (Réf. 2633-15 B)
- Dans un erlenmeyer, 1,07 g de L-histidine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
 - 20 - 0,93 g de cytidine monophosphate est ajouté progressivement par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
 - Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète.
 - Le soluté obtenu est filtré et déshydraté, par exemple par
 - 25 lyophilisation.
 - Obtention d'une poudre beige (Rendement : environ 95 %).
 - . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 272 nm
 - . pH (eau distillée) : 6,2.
- 15 - C . Adénosine triphosphate d'arginine (Réf. 2633-18 A)
- 30 - Dans un erlenmeyer, 0,966 g de L-arginine sont dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
 - 2,034 g d'adénosine triphosphate de sodium sont ajoutés progressivement par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
 - 35 - Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète.

- Le soluté obtenu est filtré et déshydraté, par exemple par lyophilisation.
- Obtention d'une poudre beige (Rendement : environ 95 %).
 - . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 260 nm
 - . pH (eau distillée) : 6,7.
- 05 15 - D. Adénosine triphosphate d'histidine (Réf. 2633-18 B)
 - Dans un erlenmeyer, 1 g de L-histidine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
 - 1 g d'adénosine triphosphate de sodium est ajouté progres-
 - 10 sivement, par petites fractions, sous agitation, à la température du laboratoire.
 - Poursuivre l'agitation jusqu'à dissolution complète.
 - Le soluté obtenu est filtré et déshydraté, par exemple par lyophilisation.
 - 15 - Obtention d'une poudre beige (Rendement : environ 95 %).
 - . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 259 nm
 - . pH (eau distillée) : 6,6.

EXEMPLE 16

Désoxyribonucléotide d'acide basique

Selon des procédures similaires à celles de l'exemple 15, on prépare les désoxyribonucléotides d'acide basique suivants :

- 16 - A . Désoxycytidine monophosphate d'arginine.
- 25 16 - B . Désoxycytidine monophosphate d'histidine.

EXEMPLE 17

Ribonucléosides

Les ribonucléosides suivants sont disponibles dans le

30 commerce :

- | | |
|--------------------------------------|---------------|
| 17 - A . Adénosine | Réf. 180-7 |
| 17 - B . Cytidine | Réf. 180-28 |
| 17 - C . Inosine | Réf. 180-45 |
| 17 - D . Uridine | Réf. 180-29 |
| 35 17 - E . Uridine/cytidine (50/50) | Réf. 2633-16. |

EXEMPLE 18Désoxyribonucléosides

Les désoxyribonucléosides sont disponibles dans le commerce :

05	18 - A . Désoxyadénosine	Réf. 180-113
	18 - B . Désoxycytidine	Réf. 180-114
	18 - C . Désoxyguanosine	Réf. 180-115
	18 - D . Désoxyinosine	Réf. 180-116
	18 - E . Désoxyuridine	Réf. 180-117
10	18 - F . Désoxyxanthosine	Réf. 180-118
	18 - G . Thymidine	Réf. 180-113.

EXEMPLE 19Urocanate de protéide

- 15 On prépare l'urocanate d'histone en opérant de manière similaire à la préparation de l'urocanate de protamine énoncée à l'exemple 20, mais en opérant à une température $< 50^{\circ}\text{C}$.

EXEMPLE 20Urocanate de peptide

- 20 On prépare l'urocanate de protamine (Réf. 2633-27) de la manière suivante :
- Dans un erlenmeyer, 1,40 g de protamine est dissous par agitation dans 100 ml d'eau distillée.
 - 25 - 1,40 g d'acide urocanique est ajouté progressivement.
 - Poursuivre l'agitation à 70°C , jusqu'à dissolution complète.
 - Filtrer et déshydrater, par exemple par lyophilisation.
 - Obtention d'une poudre beige (Rendement : environ 90 %).
 - . Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 269 nm.

30

EXEMPLE 21Urocanate d'acide basique

On prépare les urocanates d'arginine, d'histidine de la manière suivante :

35

- Urocanate d'arginine (Réf. 180-1)
- Introduire dans un réacteur muni d'un dispositif à reflux 720 g de méthanol, 135 g d'eau distillée, et ajouter sous agitation 69 g d'acide urocanique et 87 g d'arginine.
- 05 - Chauffer lentement le mélange réactionnel, continuer à chauffer jusqu'à reflux ; maintenir l'agitation jusqu'à précipitation complète.
- Refroidir le mélange, puis centrifuger et sécher (Rendement : environ 90 %).
- 10 • Spectre ultraviolet (eau distillée) : maximum 267 nm
- pH (eau distillée) : 7,4.
- Urocanate d'histidine décrit antérieurement
- Introduire dans un réacteur muni d'un dispositif à reflux 720 g de méthanol, 135 g d'eau distillée et ajouter sous agitation 69 g d'acide urocanique et 78,57 g d'histidine.
- 15 - Chauffer lentement le mélange réactionnel, continuer à chauffer jusqu'à reflux ; maintenir l'agitation jusqu'à précipitation complète.
- Refroidir le mélange, puis centrifuger et sécher
- 20 (Rendement : environ 90 %).
- Spectre ultraviolet (eau distillée) : de 260 à 268 nm.

25

EXEMPLE 22

Composition (Réf. 2633-C)

	Ribonucléate d'histidine	31,65
	Chlorhydrate d'histidine	18,33
	Hydrolysats partiel de collagène lyophilisé	50,02
30	Spectre ultraviolet (eau distillé) de	260 à 268 nm, suivant la nature du collagène.
	pH (eau distillée)	6,0 - 6,8.

35

Suivent une série d'exemples de compositions sous forme poudre amorphe soluble (exempl s de 23 à 32 inclus) permettant de

réaliser des hydrosolutés dans l'eau distillée à diverses concentrations présentant des pH bio-compatibles compris par exemple entre 6 et 7,5.

05

EXEMPLE 23

Composition (Réf. 2633-E) forme poudre amorphe

	Ribonucléate d'histidine	31,65
	Cytidine/thymidine/uridine	16,65
	Chlorhydrate d'histidine	18,33
10	Hydrolysats de collagène déshydraté	33,37

EXEMPLE 24

Composition (Réf. 2633-P) forme poudre amorphe

	Ribonucléate d'histidine	47,83
15	Ribonucléate de sodium	8,15
	Urocanate d'arginine	16,66
	Uridine/cytidine	1,32
	Hydrolysats de collagène déshydraté	26,04

20

EXEMPLE 25

Composition (Réf. 2633-A) forme poudre amorphe

	Ribonucléate d'arginine	26,00
	Urocanate d'histidine	15,63
	Chlorhydrate d'arginine	1,03
25	Chlorhydrate d'histidine	24,67
	Hydrolysats de collagène déshydraté	17,02
	Thymidine/uridine/cytidine	16,65

30

EXEMPLE 26

Composition (Réf. 2633-G) forme poudre amorphe

	Ribonucléate d'histidine	31,65
	Histidine	18,33
	Urocanate d'arginine	16,65
35	Thymidine/uridine/cytidine	16,65
	Hydrolysats de collagène déshydraté	16,72.

EXEMPLE 27

Composition (Réf. 2633-F) forme poudre amorphe

	Ribonucléate d'histidine	31,65
	Histidine	18,33
05	Urocanate d'arginine	16,65
	Hydrolysate de collagène lyophilisé	33,37.

EXEMPLE 28

Composition (Réf. 2633-2) forme poudre amorphe

10	Ribonucléate d'histidine	25,33
	Urocanate d'histidine	32,08
	Chlorhydrate d'histidine	14,25
	Hydrolysate de collagène lyophilisé	16,69
	L-tyrosine/L-phénylalanine/L-tryptophane	4,32
15	Uridine/cytidine	0,66
	Pyridoxine	6,67

EXEMPLE 29

Composition (Réf. 2633-4) forme poudre amorphe

20	Ribonucléate d'arginine	20,00
	Urocanate d'histidine	32,08
	Chlorhydrate d'histidine	26,25
	Chlorhydrate d'arginine	1,70
	L-tyrosine/L-phénylalanine/L-tryptophane	4,32
25	Uridine/cytidine	0,65
	Pyridoxine	15,00

EXEMPLE 29 bis forme poudre amorphe

Composition (Réf. 2633-10)

30	Ribonucléate d'arginine	37,50
	Urocanate d'arginine	35,67
	Urocanate d'histidine	20,00
	Glutathion	1,25
	L-tyrosine	3,00
35	L-phénylalanine	0,50
	L-tryptophane	0,75

L-histidine CLH 1,33
pH eau distillée = 6,5 - 7

EXEMPLE 30 forme poudre amorphe

05	Composition (Réf. 2633-11)	
	Ribonucléate d'arginine	37,50
	Urocanate d'arginine	35,67
	Urocanate d'histidine	20,00
	Glutathion	1,25
10	L-tyrosine/L-phénylalanine/L-tryptophane	4,25
	Chlorhydrate d'histidine	1,33.

EXEMPLE 31 forme poudre amorphe

	Composition (Réf. 2633-12 B)	
15	Ribonucléate d'arginine	20,00
	Urocanate d'arginine	34,13
	Chlorhydrate d'arginine	4,21
	Chlorhydrate d'histidine	6,00
	L-tyrosine/L-phénylalanine/L-tryptophane	5,66
20	Cytidine/uridine	0,66
	Hydrolysate de kératine	9,32
	Hydrolysate de plasma	6,70
	Pyridoxine	13,32.

25

A titre indicatif, la composition ci-dessus peut être dissoute dans l'eau distillée entre 0,10 et 10 % et permet d'obtenir des pH de l'ordre de 6 à 6,8.

30

EXEMPLE 32 forme poudre amorphe

	Composition (Réf. 180-15)	
	Adénosine	0,04
	Guanosine	0,04
35	Inosine	0,04
	Cytidine	0,04

Uridine	0,04
Glucose	9,40
Urocanate d'arginine	15,00
Hydrolysate de plasma sanguin lyophilisé	75,04

05

EXEMPLE 33

Composition

	Ribonucléate de sodium	0,50
	Désoxyribonucléate d'arginine	3,80
10	Cytidine monophosphate d'arginine	0,17
	Guanosine monophosphate de protamine	0,17
	Uridine monophosphate de sodium	0,10
	Adénosine monophosphate de protamine	0,17
	Glucose	2,50
15	Hydrolysate de collagène lyophilisé	1,00
	Propylène glycol	10,00
	Eau distillée	81,59.

20 Les compositions de base constituent des compositions d'agents photo-protecteurs et cyto-photo-protecteurs de l'invention et peuvent être incorporées en tant que principes actifs à des doses comprises entre 0,01 % et 20 % dans des préparations dermatologiques, cosmétologiques et dermo-pharmaceutiques, pour constituer des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques selon 25 l'invention.

Cette incorporation s'effectue de manière extrêmement simple, habituellement par dissolution dans la phase aqueuse de ces préparations, à des températures comprises entre 20°C et 70°C.

30 On peut utiliser tout type d'excipient habituel de telles compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques contenant de l'eau. Il peut s'agir de lotions aqueuses, de gels aqueux, d'émulsions, de pommades, de crèmes, d'onguents, présentation en capsules, gélules.

35 En outre, ces principes actifs peuvent être incorporés dans des liposomes pour en renforcer l'efficacité. On donne ci-après un exemple de préparation d'une composition cosmétique

et/ou dermo-pharmaceutique contenant l'une des compositions précitée faisant l'objet de l'invention.

Il est bien entendu que l'on peut faire de même avec les autres compositions.

05 Par exemple, la composition selon l'exemple 31 est incorporée à la dose de 1 % dans l'émulsion suivante :

	Propylène glycol stéarate SE	1,00
	Huile de paraffine	7,70
	Stéarine	1,50
10	Alcool cétéarylique	0,40
	Glycérine	4,00
	Carbomer 934	0,10
	Triéthanolamine	0,80
	Conservateur	qs
15	Eau distillée	qsp 100,00.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Afin d'illustrer et de démontrer les avantages des agents cyto-photo-protecteurs biologiques selon l'invention, on a réalisé sur ceux-ci des travaux expérimentaux, comparativement aux agents photo-protecteurs classiques, visant :

- d'une part à évaluer leur cyto-toxicité propre,
- d'autre part leur pouvoir cyto-photo-protecteur en contact et sans contact avec les cellules.

C'est ainsi que les résultats obtenus pour quelques composés cités dans les exemples des pages précédentes sont regroupés dans les trois tableaux 1 à 3 suivants.

Il est à noter que, du point de vue de la capacité de photo-protection cutanée, rapportée aux méthodes de SCHULTZE ou dérivées par rapport à la MED et par rapport à l'apparition d'un érythème limité, les forces de protection antisolaires pouvant être obtenues, se situent dans les photo-protections moyennes.

Par contre, du point de vue d'appréciation de la photo-cyto-protection soit à faible distance, soit par contact, les agents photo-protecteurs, objet des présentes revendications sont dépourvus de cyto-toxicité aux concentrations utiles et exercent une réelle photo-cyto-protection solaire et essentiellement UV-B, à des taux d'irradiations normalement supportables par chaque utilisateur, évalués par exemple par la MED.

Tableau 1
Etude de la cyto-toxicité - DL₅₀

PRODUITS	Exemple n°	Fibroblastes dermiques MRC5 en culture (in vitro)		Kératinocytes épidermiques en culture (in vitro)	
		DL ₅₀ en g%	Protocole Type	DL ₅₀ en g%	Protocole type
4-méthoxycinnamate d'éthyle-2-hexyle (PMCEH)		0,015	I	0,038	II
4-diméthylamino-benzoate d'éthyle-2-hexyle (PABEH)		< 0,01	I	0,014	II
RNA, sel de potassium	1	> 1	VII		
RNA, sel d'arginine	8A			> 2	II
RNA, sel d'histidine	8B			> 2	II
DNA, sel d'arginine	7A			1,56	II
ATP, sel Na	9E	> 0,50	VII		
CMP, sel d'histidine	15B			0,76	II
Thymidine	18G	> 0,20	VII		
Inosine	17C	> 2	VII		
Complexe 2633-E	23	> 3	VII		
Complexe 2633-10	29 bis			1,25	II
Complexe 2633-12B	31			1,25	II

Tableau 2
Etude de la cyto-photo-protection en contact

PRODUITS	Exemple n°	Fibroblastes dermiques MRC5 en culture (in vitro)			Cellules Langerhans en SUSP. Sites HLA-DR + (in vitro)		
		Concen- tration	Pouvoir photo- protecteur	Protocole type	Concen- tration	Pouvoir cyto- photo- protecteur	Protocole type
RNA, sel de potassium	1	1 %	112 % p < 0,01	VIII	1 %	+ 100 %	IX
ATP, sel Na	9A	0,50 %	46 % p < 0,01	VIII	0,2 %	+ 46 %	IX
Thymidine	18G	0,20 %	100 % p < 0,01	VIII			
Inosine	17C	1 %	74 % p < 0,01	VIII			
Complexe 2633-E	23	2,70 %	99 % p < 0,01	VIII	3 %	+ 53 %	IX

Tableau 3

Etude de la cyto-photo-protection sans contact

05	Fibroblastes dermiques MRC5 en culture (in vitro)				
	PRODUITS	Exemple n°	Concen tration	ICP	Protocole type
10					
	4-méthylcinnamate d'éthyle-2-hexyle (PMCEH)		0,10 %	14,6	X
15					
	Complexe 2633-E	23	0,50 %	9,92	X
	Complexe 2633-10	29 bis	0,12 %	19,5	X

20

Trois modèles cellulaires cutanés ont été considérés :

25

- fibroblastes dermiques
- kératinocytes épidermiques
- cellules de Langerhans épidermiques.

Les différents protocoles mis en oeuvre au cours de ces expérimentations sont décrits à la suite des tableaux (protocoles de I à X).

PROTOCOLE type I

DL₅₀ sur fibroblastes MRC5, in vitro

- 05 . Les cellules Fibroblastes MRC5 sont ensemencées sur milieu EMEM, complémenté en sérum de veau foetal (5 %).
- 10 . 24 h plus tard, le milieu est remplacé par une solution saline (PBS) du produit à tester (dans le cas des filtres PMCEH et PABEH, on prépare une solution mère).
- 15 . Un nombre suffisant de boîtes est préparé, par introduction de dilutions croissantes de la substance à tester (de 0,01 % à 0,03 %), de façon à réaliser une gamme d'explorations.
- 20 . Toutes les boîtes sont alors incubées à 37°C, durant 2 h.
- 25 . La solution saline est ensuite remplacée par le milieu de croissance habituel (EMEM + 5 % SVF).
- 30 . 72 h plus tard, les cultures cellulaires sont colorées.
- 35 . Le nombre de cellules vivantes est évalué par mesure de l'intensité de coloration de chaque boîte à l'Analyseur Electronique d'Images.
- 40 . La DL₅₀ correspond à la dose juste suffisante de produit testé, inhibant le taux de croissance cellulaire de 50 %, par rapport au témoin.

PROTOCOLE type II

DL₅₀ sur kératinocytes épidermiques, in vitro

- 05 . Les kératinocytes épidermiques isolés sont mis en culture sur
boîtes (culture de 1ère explantation) dans le milieu DMEM à 10 %
de SVF.
- 10 . 24 h plus tard, le milieu de culture précédent est remplacé par
une solution saline enrichie en acides aminés (= DMEM) du produit
à tester.
- 15 . Un nombre suffisant de boîtes est préparé, de façon à réaliser
une gamme de dilutions croissantes de la substance à tester.
- 20 . Toutes les boîtes sont incubées à 37°C pendant 3 jours.
- 20 . Puis, l'adénosine triphosphate* intracellulaire est extrait et
dosé dans chaque boîte, par technique de bioluminescence.
- 25 . La toxicité de chaque substance étudiée est estimée en pourcen-
tage, par rapport au milieu témoin (DMEM).
- 25 . La dose létale (DL₅₀) est déterminée graphiquement, comme étant
la dose minimum de produit qui diminue le taux d'ATP de 50 % par
rapport au témoin.

PROTOCOLE type VII

Toxicité sur fibroblastes MRC5

- 05 . Les cellules MRC5 sont ensemencées sur milieu de culture classique.
- . 24 h plus tard, mises en contact avec le produit à tester, préalablement mis en solution dans du PBS.
- 10 . Puis la solution est remplacée par le milieu de croissance = EMEM + 5 % SVF.
- . 3 jours plus tard, le taux de croissance est évalué :
- 15 - par mesure de la coloration à l'Analyseur Electronique d'Images
ou
- par mesure du taux d'ATP intracellulaire (cf. protocole type II).

PROTOCOLE VIII

Evaluation du pouvoir cyto-photo-protecteur de substances
en contact avec fibroblastes MRC5

05

- . Le but de cette étude est d'évaluer les capacités cyto-photo-protectrices de diverses substances sur la croissance de fibroblastes MRC5, en culture in vitro, lorsqu'elles sont irradiées par une source d'UVB.

10

- . Les cellules sontensemencées à un faible taux.

- . 24 h après, les cellules MRC5 sont recouvertes par une solution de la substance à étudier dans le PBS, puis irradiées par une dose définie (en mJ/cm^2) d'UVB.

15

- . Puis la solution saline est remplacée par le milieu de croissance EMEM + 5 % SVF.

20

- . 72 h après, les cultures cellulaires sont colorées, et le taux de croissance est évalué par Analyse Electronique d'Images.

PROTOCOLE type IX

Etude du pouvoir cyto-photo-protecteur de substances
en contact avec des cellules de Langerhans

05

Quantification microscopique de la préservation des sites
spécifiques HLA-DR+

10

. A partir de la peau, on prépare une suspension de cellules épi-
dermiques.

. Cette suspension cellulaire est divisée en 2 :

15

1/ une partie sert de témoin, additionnée seulement du tampon PBS

a) 1er lot non irradié

b) 2ème lot irradié par UVB ($x \text{ mJ/cm}^2$)

20

2/ l'autre partie reçoit la substance à étudier en solution dans
le tampon PBS :

a) 3ème lot non irradié

b) 4ème lot irradié par UVB ($x \text{ mJ/cm}^2$)

25

. Les 4 lots précités de cellules épidermiques contenant les
cellules de Langerhans sont ensuite marqués par immunocytochimie
(marquage des sites antigéniques HLA-DR spécifiques des
cellules de Langerhans).

30

. Pour chacun des 4 lots, les cellules HLA-DR sont ensuite dénom-
brées par comptage microscopique.. Résultats :

35

- le 1 er lot : correspond au nombre maximum de cellules de
Langerhans intactes, donc 100 % de cellules
HLA-DR+

- pour le 2ème lot : l'application d'une dose déterminée d'UV entraîne une réduction en % du nombre de cellules HLA-DR+
- 05 - le 3ème lot : comporte 100 % de cellules de Langerhans HLA-DR+, si la substance étudiée a une bonne biocompatibilité, soit 1 % de réduction de cellules HLA-DR+, dépendant de la toxicité de la substance pour les cellules de Langerhans.
- 10
- le 4ème lot : comporte 100 % de cellules de Langerhans HLA-DR+, si la substance étudiée exerce une bonne activité bio-cyto-photo-protectrice, soit un pourcentage de réduction de cellules HLA-DR+, d'autant plus faible que le pouvoir bio-cyto-photo-protecteur de la substance étudiée est important.
- 15

PROTOCOLE type X

Evaluation de l'indice de cyto-photo-protection (ICP) de substances
sans contact avec fibroblastes MRC5

05

- . Le but de cette étude est d'évaluer les capacités cyto-photo-protectrices de diverses substances sur la croissance de fibroblastes humains (souche MRC5) en culture in vitro, lorsqu'elles sont irradiées par une source d'UVB.

10

- . Les cellules sontensemencées à un faible taux.
- . 24 h après, les cellules MRC5 sont recouvertes par une solution saline tampon (PBS).

15

- . Le produit à tester, dissous dans le PBS, est placé au-dessus du tapis cellulaire, dans une boîte, puis les cellules MRC5 sont irradiées, au travers du produit en solution, par une dose d'UVB croissante, afin de déterminer la DL_{50} , c'est-à-dire la dose d'UVB (en mJ/cm^2) qui inhibera à 50 % la croissance des fibroblastes humains.

20

- . Après l'irradiation, la solution saline est remplacée par le milieu de croissance habituel (EMEM + SVF 5 %).

25

- . 72 h après, les cultures cellulaires sont colorées, et le taux de croissance est mesuré par Analyse Electronique d'Images.

30

- . L'activité du produit est présentée sous forme d'un indice de cyto-photo-protection (ICP) obtenu en faisant le rapport :

$$ICP \text{ produit} = \frac{DL_{50} \text{ (produit dans PBS)}}{DL_{50} \text{ (témoin : PBS)}}$$

35

REVENDEICATIONS

1. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur cutané, notamment ayant une activité photo-protectrice des cellules constitutives et fonctionnelles de la peau, en particulier des cellules de Langerhans, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé choisi parmi le groupe des composés et dérivés nucléiques comprenant :

A - Des nucléoprotides, en particulier les acides ribonucléiques, ainsi que leurs dérivés, de préférence leurs sels, avec des bases minérales ou organiques et de préférence des sels complexes de protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques ; ou des acides désoxyribonucléiques ou leurs dérivés, leurs sels avec des bases minérales ou organiques, ou mieux les sels complexes des acides désoxyribonucléiques avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques ;

B - Les ribonucléotides et les désoxyribonucléotides ainsi que leurs dérivés type sels, avec des bases minérales ou organiques incluant des sels complexes avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques ; et

C - Des ribonucléosides et désoxyribonucléosides.

2. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les nucléoprotides précités sont choisis parmi le groupe consistant des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques sous forme de sels avec des bases minérales, avantageusement choisis parmi NaOH, KOH, NH_4OH , ou des bases organiques, en particulier les éthanolamines.

3. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les nucléoprotides précités sont choisis parmi le groupe des dérivés des acides ribonucléiques, de préférence sous forme de leurs sels ou complexes avec des protéides basiques, tels que :

- les histones ou microprotéines de poids moléculaire compris entre 11 000 et 24 000 environ,

- les globines dont les poids moléculaires sont compris entre environ 15 000 et environ 70 000.

05 4. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les nucléoprotides précités sont choisis parmi le groupe consistant des acides ribonucléiques ou désoxyribonucléiques sous forme de leurs sels avec des aminoacides basiques, de préférence choisis parmi la L-histidine, la L-arginine, la L-lysine, la L-ornithine, la L-hydroxylysine.

10 5. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les nucléoprotides précités sont choisis parmi les acides ribonucléiques et les acides désoxyribonucléiques, en particulier sous forme de leurs sels avec des peptides basiques, de préférence choisis parmi les protamines.

15 6. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont choisis parmi le groupe des monoribonucléotides et/ou des monodésoxyribonucléotides courants.

20 7. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 6, caractérisé en ce que les ribonucléotides et désoxyribonucléotides préférés sont les suivants :

	RIBONUCLEOTIDES			DESOXYRIBONUCLEOTIDES		
25	AMP	ADP	ATP	d AMP	d ADP	d ATP
	GMP	GDP	GTP	d GMP	d GDP	d GTP
	CMP	CDP	CTP	d CMP	d CDP	d CTP
30	UMP	UDP	UTP	d TMP	d TDP	d TTP
	IMP	IDP	ITP	d IMP	d IDP	d ITP
35	XMP	XDP	XTP	d XMP	d XDP	d XTP

8. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des bases, ce qui permet d'obtenir des pH de l'ordre de 5,8 à 8 qui sont biocompatibles.

9. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 8, caractérisé en ce que les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des bases minérales, de préférence choisies parmi NaOH, KOH, NH_4OH , ou avec des bases organiques, en particulier la triéthanolamine.

10. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 8, caractérisé en ce que les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des protéides basiques, tels que :

- 15 - les histones ou microprotéines de poids moléculaire compris entre 11 000 et 24 000 environ,
- les globines ou copules protéiques des hémoglobines et des myoglobines dont les poids moléculaires sont compris entre environ 15 000 et environ 70 000.

20 11. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 8, caractérisé en ce que les ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec les aminoacides basiques, en particulier un ou plusieurs aminoacides basiques choisis parmi le groupe consistant de la L-histidine, la L-arginine, la L-tyrosine, la L-ornithine, la L-hydroxylysine.

25 12. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 8, caractérisé en ce que les ribonucléotides et les désoxyribonucléotides précités sont sous forme de leurs sels avec des peptides basiques, de préférence :

- 30 - les protamines qui comportent avantageusement jusqu'à 90 % d'acides aminés basiques constitutifs. Les protamines sont présentes dans les noyaux cellulaires du sperme de certains poissons.

35 13. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 8, caractérisé en ce que les ribonucléosides et

les désoxyribonucléosides précités sont choisis parmi le groupe consistant des monoribonucléosides et/ou des monodésoxyribonucléosides courants.

05 14. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 13, caractérisé en ce que les ribonucléosides et les désoxyribonucléosides sont choisis parmi :

	RIBONUCLEOSIDES	DESOXYRIBONUCLEOSIDES
10	. Adénosine	Désoxyadénosine
	. Cytidine	Désoxycytidine
	. Guanosine	Désoxyguanosine
	. Inosine	Désoxyinosine
15	. Uridine	
	. Xanthosine	Désoxyxanthosine
		Thymidine
		5-méthylcytosine-désoxyri-
		boside
20		5-hydroxyméthylcytosine-
		désoxyriboside

25 15. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les nucléosides sont associés ou combinés à un ou plusieurs des nucléoprotides ou ribonucléotides et désoxyribonucléotides précités ainsi que leurs sels, en des proportions calculées pour l'obtention de pH biocompatibles compris entre 5,8 et 8.

30 16. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il comprend des dérivés d'acide urocanique ou urocanoprotides sous forme de sels simples ou complexes de l'acide urocanique ou des dérivés d'acide urocanique avec certains protéides, peptides, 35 acides aminés.

17. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 16, caractérisé en ce que les dérivés d'acide urocanique ou urocanoprotides sous forme de sels complexes sont obtenus de préférence par une combinaison de l'acide urocanique avec :

- a) des protéides basiques, avantageusement des histones ou des globines, en particulier, telles que précédemment définies ;
- b) des nucléotides tels que AMP, ADP, ATP photo-absorbants ;
- c) des peptides basiques, avantageusement les protamines précitées ;
- d) des aminoacides basiques, de préférence L-histidine, L-arginine, L-lysine, L-hydroxylysine, L-ornithine ; pris seuls ou en combinaisons.

18. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que les dérivés urocaniques sont des complexes urocanoprotidiques choisis parmi les urocanohistones, urocanoprotamines, urocanaaminoacides basiques et urocanonucléotidiques beaucoup plus cytophiles que les dérivés ou sels minéraux alcalins ou alcalino-terreux.

19. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend en outre des aminoacides et des peptides ou protéines.

20. Agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur selon la revendication 19, caractérisé en ce que les aminoacides et les peptides et protéines précités sont choisis parmi :

1) Un ou plusieurs des vingt aminoacides courants habituels des protéines, dont la liste suit :

- . Aminoacides engagés dans les complexes, combinaisons précitées L-histidine, L-arginine, L-lysine, L-citrulline, L-ornithine, L-hydroxylysine.
- . Aminoacides aromatiques L-tyrosine, L-phénylalanine, L-tryptophane.
- . Aminoacides dicarboxyliques : acide L-glutamique, acide L-aspartique.
- . Acides aminés cycliques : L-proline* (L-hydroxyproline).

- . Acides aminés monocarboxyliques : glycine, alanine, L-valine*, L-leucine*, L-isoleucine.
 - . Acides aminés "alcool" : L-sérine*, L-thréonine*.
 - . Acides aminés "amidés" : L-glutamine*, L-asparagine.
 - 05 . Acides aminés soufrés et oligo-peptides soufrés : L-cystéine*, L-méthionine*, cystine*.
- * Aminoacides épidermiques abondants dans la kératine et ayant un pouvoir photo-protecteur.

- 2) Un ou plusieurs des peptides et protéines habituels des
- 10 cellules et/ou peptides résultant de l'hydrolyse acide, basique ou enzymatique, de polypeptides tels que le glutathion et/ou protéines, scléroprotéines et protéines solubles telles que :

- . Scléroprotéines et leurs hydrolysats partiels :
 - fibroïne de la soie concentrations de 1 à 10 %
 - 15 - collagène concentrations de 1 à 10 %
 - élastine concentrations de 1 à 10 %
 - kératines hydrophiles
- . Protéines solubles et leurs hydrolysats partiels :

Par exemple :

 - 20 - protamines concentrations de 0,10 à 10 %
 - histones
 - globines (hémoglobines et myoglobines)
 - protéines plasmatiques (par exemple sérum-albumine, sérum-globulines)
 - 25 - protéines plasmatiques partiellement hydrolysées (voie enzymatique), soit de plasma sanguin riche en protéines (environ 5 %) et utilisable comme solvant biologique synergique de photo-protection et véhicule transporteur biologique.

21. Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique à activité photo-protectrice de la peau, notamment à activité protectrice
- 30 cellulaire, en particulier des cellules de Langerhans, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent photo-protecteur tel que précédemment défini à l'une quelconque des revendications 1 à 20.

22. Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique selon
- 35 la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle contient des concentrations en agents photo-protecteurs et cyto-photo-

protecteurs selon l'invention, est habituellement similaire aux concentrations en agents photo-protecteurs antérieurement connus utilisés pour la photo-protection de la peau, et est avantageusement comprise entre 0,01 % et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique anti-solaire.

23. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'il s'agit des composés choisis parmi le groupe consistant de :

- 10 A - Les sels simples ou complexes des acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques précédemment énoncés avec des bases minérales ou organiques, de préférence avec des protéides basiques tels qu'histone, globine, avec des aminoacides basiques, de préférence les aminoacides basiques L-histidine, L-arginine, L-lysine, L-ornithine, L-hydroxylysine, des peptides basiques en
- 15 particulier protamine, ou des peptides tels que glutathion.
- B - Les sels simples ou complexes des ribonucléotides et désoxyribonucléotides précédemment décrits, de préférence les sels précités avec les bases minérales ou organiques, ou avec des protéides basiques ou avec les aminoacides basiques précités,
- 20 ou encore les peptides basiques précités ; (à l'exclusion des ribonucléates et désoxyribonucléates de sodium).

24. Nouveaux composés selon la revendication 23, caractérisés en ce que les ribonucléotides et les désoxyribonucléotides sont choisis parmi :

25

RIBONUCLEOTIDES

AMP ADP ATP

GMP GDP GTP

CMP CDP CTP

DESOXYRIBONUCLEOTIDES

d AMP d ADP d ATP

d GMP d GDP d GTP

d CMP d CDP d CTP

30

05	UMP	UDP	UTP	d TMP	d TDP	d TTP
	IMP	IDP	ITP	d IMP	d IDP	d ITP
	XMP	XDP	XTP	d XMP	d XDP	d XTP

25. Procédé de préparation d'un agent photo-protecteur t cyto-photo-protecteur cutané de la peau, notamment ayant une activité protectrice cellulaire, en particulier des cellules de Langerhans, caractérisé en ce qu'on utilise, à titre d'ingrédient actif, au moins un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 20.

26. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce qu'on prépare les sels des nucléoprotides précités, des ribonucléotides et des oxyribonucléotides précités, avec des bases minérales ou organiques incluant des sels complexes avec des bases minérales ou organiques, ou mieux les sels complexes, avec des protéides basiques, des aminoacides basiques ou des peptides basiques tels que précédemment définis.

27. Procédé de préparation d'une composition cosmétique et/ou dermo-pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore à titre d'ingrédient actif, au moins un agent photo-protecteur et cyto-photo-protecteur de la peau, tel que précédemment défini à l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans un excipient, véhicule ou support, cosmétiquement et/ou pharmaceutiquement compatible.

THIS PAGE BLANK (USPTO)